

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



02314284



(43) Date de la publication internationale  
14 novembre 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/089851 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

A61K 47/48

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PERRUT, Michel [FR/FR]; 25, rue Santfontaine, F-54000 Nancy (FR). JUNG, Jennifer [FR/FR]; 9, rue de Rome, F-54000 Nancy (FR). LEBOEUF, Fabrice [FR/FR]; 11, rue de Malzéville, F-54000 Nancy (FR). FABING, Isabelle [FR/FR]; 1, rue Carnot, F-54500 Vandoettvre-les-Nancy (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/00798

(74) Mandataire : PUIROUX, Guy; Cabinet Guiu & Bruder, 68, rue d'Hauteville, F-75010 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 6 mars 2002 (06.03.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/03053

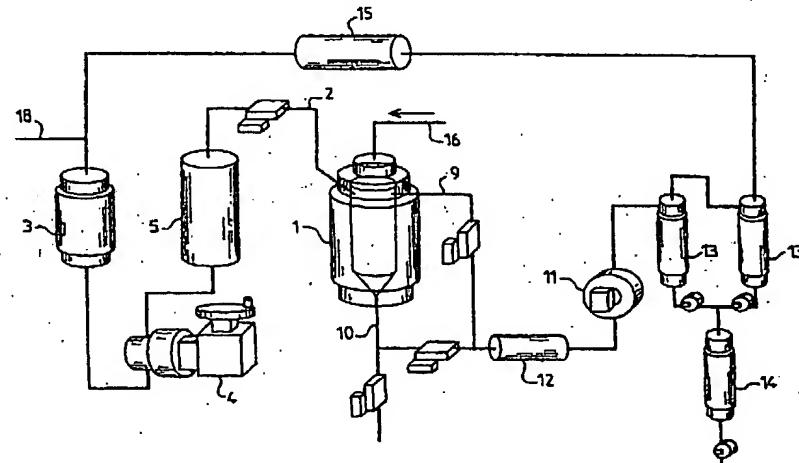
6 mars 2001 (06.03.2001) FR

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR MAKING HOST-CLIENT COMPLEXES

(54) Titre : PROCÉDÉ DE FABRICATION DE COMPLEXES HÔTE-CLIENT



(57) Abstract: The invention concerns a method for making particles containing at least an active principle, said particles being formed by an assembly of molecular complexes each consisting of a molecule of active principle inserted in a host molecule. The method is characterised in that it comprises steps which consist in: placing in a pressurised chamber (1) at least an active principle and a host molecule powder, or a mixture thereof; introducing in said chamber (1) a fluid, consisting of a liquefied gas or a fluid at supercritical pressure, for a time interval sufficient for diffusing the active principle within the powder of the host molecule and for forming an active principle/host molecule complex, and in recovering the powder consisting of the active principle/host molecule complex.

[Suite sur la page suivante]

WO 02/089851 A1

PROCEDE DE FABRICATION DE COMPLEXES  
HOTE-CLIENT

La présente invention concerne un procédé de fabrication de particules constituées d'au moins un principe actif inséré dans une molécule «hôte» notamment de type cyclodextrine.

On sait que l'industrie pharmaceutique, mais également l'industrie des cosmétiques et l'agrochimie, requièrent de nouvelles formulations afin d'améliorer l'efficacité de certaines molécules d'intérêt thérapeutique, dermatologique ou phytosanitaire. Ces industries cherchent également des moyens permettant d'augmenter la solubilité dans les milieux biologiques de principes actifs insolubles, ou très peu solubles, afin d'augmenter leur bio-disponibilité, de diminuer les doses administrées et donc réduire les effets secondaires. Elles cherchent également à éviter la perte d'activité biologique due aux problèmes d'instabilité dans les milieux aqueux ou pendant le stockage en présence de l'oxygène, de l'humidité de l'air ou de la lumière. En vue de résoudre ces problèmes on a proposé d'utiliser différents excipients, sans toutefois aboutir à des solutions satisfaisantes.

On a proposé diverses méthodes permettant de fabriquer des particules constituées d'un principe actif qui est inséré dans une matrice, afin de le protéger contre des dégradations diverses, physiques ou chimiques, ou de faciliter sa solubilisation dans des solutions aqueuses.

On fait appel, depuis quelques années, à de nouvelles molécules hôtes qui sont aptes à former un complexe

moléculaire dans lequel elles enserrent une molécule d'un principe actif. On connaît ainsi des molécules hôtes de type cyclodextrine qui connaissent actuellement un développement prometteur dans l'industrie pharmaceutique.

5 Ces molécules, d'origine naturelle, issues de la dégradation enzymatique de l'amidon, sont produites industriellement et présentent l'avantage d'être biodégradables. Les cyclodextrines sont des molécules hôtes naturelles dont la forme cyclique leur permet de «capter» 10 une grande variété de substances solides, liquides ou gazeuses conduisant à la formation de «supermolécules».

Un tel «captage» des principes actifs est de façon générale mis à profit pour modifier les propriétés physico-chimiques des molécules captées et notamment leur 15 solubilité, leur stabilité et leur réactivité. De plus, de nombreux groupements chimiques (méthyl-,hydroxypropyl-, carboxyméthyl-,acétyl-,sulfobutylether-) peuvent être greffés sur les cyclodextrines naturelles par réaction avec les groupements hydroxyles, modifiant les interactions avec 20 les substances piégées. Le hasard de la position et du type de substitution rend amorphes ces cyclodextrines dites «modifiées», ce qui contribue à augmenter fortement leur solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques. On peut ainsi citer la l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine qui est 25 très soluble dans l'eau (supérieure à 2 000g/l), tout en n'étant pas hygroscopique ; elle ne change pas la tension de surface de l'eau où elle est dissoute et elle est également soluble dans le méthanol et l'éthanol. De plus, il est admis que cette molécule peut être utilisée en

administration orale, parentérale, nasale, transdermale, vaginale ou rectale.

La présente invention concerne un nouveau procédé permettant de réaliser l'insertion au niveau moléculaire d'un principe actif, d'intérêt notamment pharmaceutique, cosmétologique, diététique ou phytosanitaire, dans une matrice poreuse constituée d'une molécule hôte, notamment de type cyclodextrine ou cyclodextrine modifiée, et de réaliser de fines particules de ce complexe moléculaire, en utilisant un procédé mettant en œuvre un fluide constitué soit d'un gaz liquéfié, soit d'un fluide à pression supercritique.

On rappellera tout d'abord que les corps sont généralement connus sous trois états, à savoir solide, liquide ou gazeux et que l'on passe de l'un à l'autre en faisant varier la température et/ou la pression. Or il existe un point au-delà duquel on peut passer de l'état liquide à l'état de gaz ou de vapeur sans passer par une ébullition ou, à l'inverse, par une condensation, mais de façon continue. Ce point est appelé le point critique.

On sait également qu'un fluide à l'état supercritique, est un fluide qui est dans un état caractérisé soit par une pression et une température respectivement supérieure à la pression et à la température critique dans le cas d'un corps pur, soit par un point représentatif (pression, température) situé au-delà de l'enveloppe des points critiques représentés sur un diagramme (pression, température) dans le cas d'un mélange.

Un tel fluide présente, pour de nombreuses substances, un pouvoir solvant élevé qui est sans commune mesure avec

celui observé pour ce même fluide lorsqu'il se trouve à l'état de gaz comprimé.

Il en est de même des liquides dits «subcritiques», c'est-à-dire des liquides qui se trouvent dans un état caractérisé soit par une pression supérieure à la pression critique et par une température inférieure à la température critique dans le cas d'un corps pur, soit par une pression supérieure aux pressions critiques et une température inférieure aux températures critiques des composants dans 10 le cas d'un mélange. (cf. Michel PERRUT -Les techniques de l'Ingénieur «Extraction par fluide supercritique, J 2 770-1 à 12, 1999»). On désignera dans la suite par fluide à pression supercritique un fluide porté à une pression supérieure à sa pression critique, qu'il soit en état 15 supercritique ou subcritique comme défini ci-dessus.

Les variations importantes et modulables du pouvoir solvant des gaz liquéfiés et des fluides à pression supercritique ainsi que la diffusivité élevée des molécules dissoutes au sein de ces fluides, en comparaison avec la 20 diffusivité des mêmes molécules dissoutes au sein d'un solvant liquide sont d'ailleurs utilisées dans de nombreux procédés d'extraction (solide/fluide), de fractionnement (liquide/fluide), de chromatographie analytique ou préparative, de traitement des matériaux (céramiques, 25 polymères), de génération des particules, ou encore comme milieu de mise en œuvre de réactions chimiques ou biochimiques. Il est à noter que les propriétés physico-chimiques du dioxyde de carbone ainsi que ses paramètres critiques (pression critique : 7,4 MPa et température critique : 31°C) en font un solvant préféré dans de 30

nombreuses applications, d'autant qu'il ne présente pas de toxicité et est disponible à très bas prix en très grande quantité. D'autres fluides peuvent également être utilisés dans des conditions voisines, comme le protoxyde d'azote, 5 les hydrocarbures légers ayant deux à quatre atomes de carbone, et certains hydrocarbures halogénés.

Par de nombreux brevets et publications scientifiques, on sait que les gaz liquéfiés, et surtout les fluides à pression supercritique, et particulièrement 10 le dioxyde de carbone supercritique, sont largement utilisés pour réaliser des poudres très fines de tailles «microniques» ou «submicroniques» susceptibles de se dissoudre très rapidement ou qui sont utilisables par ingestion par les voies respiratoires. Les fluides à 15 pression supercritique sont également utilisés en vue d'obtenir des particules complexes très fines formées de mélanges de différentes morphologies du principe actif et d'un excipient.

La plupart des systèmes décrits dans les brevets et 20 publications s'appliquent à une encapsulation de type matriciel, qui consiste à intégrer une substance active dans un support notamment de type alginate, dérivés cellulosaques, cires, triglycérides, polysaccharides, ou polymères acryliques. On distinguera les microsphères, qui 25 sont constituées d'un principe actif dispersé au sein d'un excipient, des microcapsules qui sont composées d'un cœur de substance active entouré par une enveloppe continue.

La technique dite «RESS» (Debenedetti P., Journal of Controlled Release, 24, 1993, p.27-44 - Debenedetti P., 30 Journal of Supercritical Fluids, 7, 1994, p. 9-29) repose

sur la mise en solution du principe actif et de l'excipient dans le fluide à pression supercritique. L'atomisation de cette solution supercritique permet la formation de microsphères. Cependant cette technique est limitée par la 5 faible solubilité de la plupart des polymères et des substances actives dans les fluides supercritiques.

Les procédés dits anti-solvants, connus sous les désignations «SAS, SEDS, PCA, ou ASEs» permettent la formation de micro-particules composites. Ils décrivent la 10 mise en contact de solutions organiques de principes actifs et d'excipient avec un fluide supercritique. Différents brevets décrivent des divers moyens de mettre en contact les différents fluides : Introduction du fluide supercritique dans la solution organique (brevet US-A- 15 5.360.478), pulvérisation séparée de la solution organique et du fluide supercritique (brevets DE-A-3.744.329, US-A- 5.043.280), utilisation de buses coaxiales à deux ou trois entrées (brevets WO 95/01221, WO 96/00610).

Le procédé dit «PGSS» permet quant à lui de réaliser 20 une encapsulation de principes actifs par pulvérisation à basse pression d'un mélange principe actif excipient saturé par un fluide supercritique (brevets EP-A-0744992, WO 95/21688).

Les fluides supercritiques permettent aussi de 25 réaliser une encapsulation de type membranaire par inclusion de principes actifs dans des liposomes (brevet US-A- 5.700.482).

On a proposé, dans la demande de brevet français déposée sous le n° 00.13393, d'insérer dans une molécule 30 hôte, notamment de type cyclodextrine, au moins un principe

actif en mettant celui-ci en solution dans un premier solvant, la molécule hôte étant elle-même en solution dans un second solvant, puis en mettant ces solutions en contact avec un fluide à pression supercritique de façon à diminuer 5 le pouvoir solvant des solvants liquides et faire précipiter, par effet anti-solvant, les molécules hôtes qui y sont dissoutes, et enfin en extrayant les solvants résiduels au moyen d'un fluide à pression supercritique et en évacuant le mélange fluide/solvants.

10 La présente invention a pour but, quant à elle, de proposer un procédé de préparation de particules constituées d'au moins un principe actif, insoluble ou très peu soluble dans les solutions aqueuses, et qui est dispersé sous forme moléculaire dans une matrice constituée 15 d'une molécule hôte, notamment de type cyclodextrine, utilisant un gaz liquéfié ou un fluide à pression supercritique.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de fabrication de particules contenant au moins un principe 20 actif, ces particules étant formées d'un ensemble de complexes moléculaires chacun constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à :

- mettre dans une enceinte sous pression au moins un principe actif et une poudre de molécule hôte, ou un 25 mélange de ceux-ci,

- introduire dans cette enceinte un fluide, constitué d'un gaz liquéfié ou d'un fluide à pression supercritique, pendant une durée suffisante pour que le principe actif,

diffuse au sein de la poudre de molécule hôte et qu'un complexe principe actif/molécule hôte se forme,

- récupérer la poudre constituée du complexe principe actif/molécule hôte.

5 La présente invention est intéressante en ce qu'elle permet d'éviter de mettre en oeuvre un solvant organique, éliminant donc tout risque lié à la présence de résidus de solvant organique dans les particules obtenues. Toutefois, lorsque le principe actif est très faiblement soluble dans

10 le gaz liquéfié ou le fluide à pression supercritique, la cinétique de complexation peut être trop longue pour être envisageable de façon économique. On peut alors être amené à améliorer cette solubilité et accélérer la complexation en dissolvant un co-solvant organique dans le gaz liquéfié

15 ou le fluide à pression supercritique, selon la technique classiquement utilisée en extraction par fluide supercritique.

Selon une variante, le principe actif, ou le mélange de principes actifs, et la matrice constituée d'une molécule hôte, par exemple de type cyclodextrine, pourront être prémélangés grâce à des moyens classiques de mélange de poudres, et le mélange résultant pourra être introduit dans l'enceinte où sera ensuite admis le gaz liquéfié ou le fluide à pression supercritique.

25 Préférentiellement, les particules de molécule hôte auront un diamètre compris entre 1  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , et celles de principe actif auront un diamètre compris entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 500  $\mu\text{m}$ , ce principe actif étant d'intérêt alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, agrochimique ou vétérinaire.

Par ailleurs, et bien que l'on puisse utiliser un autre gaz, le gaz liquéfié ou le fluide à pression supercritique sera favorablement constitué de dioxyde de carbone, éventuellement additionné d'un solvant organique 5 volatil de type hydrocarbure léger, alcool, ester, cétone, éther ou halocarbone.

Préférentiellement, on récupérera la poudre constituée du complexe principe actif-molécule-hôte par filtration du fluide sortant de l'enceinte. On pourra 10 également récupérer la poudre en effectuant un soutirage simultané du gaz liquéfié, ou du liquide à pression supercritique, et de la poudre au moyen d'un port de récupération prévu dans le fond de l'enceinte, à travers des moyens de dépressurisation de celle-ci.

15 Suivant l'invention la molécule hôte pourra être constituée d'au moins une cyclodextrine du type  $\alpha$ -cyclodextrine, ou  $\beta$ -cyclodextrine ou  $\gamma$ -cyclodextrine. Elle pourra également être constituée d'au moins une cyclodextrine modifiée par greffage d'un groupement 20 chimique, notamment du type méthyl- $\alpha$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrine, méthyl- $\beta$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, carboxyméthyl- $\beta$ -cyclodextrine, ou acétyl- $\beta$ -cyclodextrine ou sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrine.

25 La molécule hôte pourra également être constituée d'au moins une cyclodextrine modifiée par greffage d'un groupe chimique.

On décrira ci-après, à titre d'exemple non limitatif, diverses formes d'exécution de la présente invention, en référence au dessin annexé sur lequel :

La figure 1 est un schéma de principe d'une installation de production de particules d'au moins un principe actif inseré dans une molécule hôte, notamment, de type cyclodextrine.

La figure 2 est une vue en coupe axiale d'une variante de mise en oeuvre d'une enceinte du type de celle utilisée dans l'exemple représenté sur la figure 1.

Ce dispositif est essentiellement constitué d'une enceinte 1, destinée à être mise sous pression, qui est alimentée en fluide, liquéfié ou à pression supercritique, par une canalisation 2 reliée à un réservoir de stockage 3 par l'intermédiaire d'une pompe 4 et d'un échangeur 5, ce dernier permettant de porter le fluide liquéfié à la pression et à la température souhaitées. L'enceinte sous pression 1 est pourvue, à sa partie supérieure, d'une sortie 9 permettant d'évacuer le fluide sans la poudre, et à sa partie inférieure d'une sortie 10 permettant d'évacuer un mélange de fluide et de poudre, lesquelles sorties pouvant être, soit l'une soit l'autre, reliées à une vanne de régulation 11, à des séparateurs cycloniques 13, et à des éléments de soutirage 14, par l'intermédiaire d'un filtre 12. Le dernier séparateur 13 est relié au réservoir de stockage 3 par l'intermédiaire d'un condenseur 15.

La partie supérieure de l'enceinte 1 comporte des moyens d'introduction de la molécule hôte et du principe actif. Ces moyens peuvent être constitués d'un simple couvercle ou d'une canalisation d'alimentation 16, ainsi que représenté sur la figure 1.

Dans un mode de mise en oeuvre, le mélange constitué d'un fluide et de la poudre obtenue en fin d'opération est

évacué par la sortie 10. Le fluide chargé de poudre est partiellement détendu à la pression de recyclage à travers la vanne de régulation 11 et réchauffé dans les séparateurs cycloniques 13, après filtration à travers le filtre 12. Le 5 fluide est recyclé par liquéfaction dans le condenseur 15 et retourne au réservoir de fluide 3. L'appoint de fluide à l'état liquide ou gazeux est réalisé par une alimentation 18. La poudre est récupérée dans le filtre 12.

10 Selon une variante particulièrement intéressante sur le plan économique de l'invention, représentée sur la figure 2, l'enceinte 1 est dotée d'un dispositif d'agitation, qui peut, par exemple, être constitué d'une turbine à axe vertical 6 mue par un moteur électrique 7, et un système d'entraînement magnétique 8, qui est 15 particulièrement adapté à une mise en œuvre sous pression élevée.

10 Afin d'illustrer la présente invention, on décrira ci-après deux exemples de mise en œuvre sur une installation de taille pilote ayant une pression de service de 30 Mpa et une gamme de température allant de 0°C à 150 °C, et qui a été réalisée selon le schéma des figures 1 et 2, l'enceinte 1 étant munie d'une turbine d'agitation 6 tournant à 60 tours par minute.

25 Le dioxyde de carbone a été utilisé comme gaz liquéfié et comme fluide à pression supercritique. La pompe 4 était une pompe à membrane autorisant un débit de 6kg/h à 20kg/h de dioxyde de carbone à 30Mpa, le réservoir de fluide 3 ayant un volume total de 2 litres, l'enceinte sous pression 1 étant constituée d'un récipient tubulaire d'axe vertical de diamètre 0,1m et d'un volume total de 4 litres,

dotée d'un fond conique d'angle 30° débouchant par une sortie 10 d'un diamètre de 4mm.

En fin d'opération le mélange de fluide et de poudre a été évacué par la sortie 10 et filtré dans un filtre en 5 tissu de fibres de verre d'une porosité voisine de 1 $\mu$ m, installé dans un récipient sous pression 12. La poudre obtenue a été caractérisée par les moyens classiques de répartition granulométrique (granulomètre laser), d'analyse HPLC pour la teneur en principe actif et d'analyse par 10 micro-calorimétrie différentielle (DSC) pour l'évaluation du rendement de complexation du principe actif par réduction ou disparition du pic thermique relatif au principe actif libre.

Exemple 1 :

15 Au moyen de l'installation ainsi décrite, on a produit une poudre de particules de complexe formé d'un stéroïde, la prédnisolone, et d'une matrice, constituée d'une poudre d'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, par mise en contact sous agitation pendant 30 minutes de 20 g de 20 principe actif et de 90 g de matrice en présence de dioxyde de carbone supercritique à 28 Mpa et 40 °C. Après vidange de l'enceinte

sous pression 1, on a récupéré sur le filtre 12 une poudre dont les caractéristiques étaient les suivantes :

25 - répartition granulométrique : Quasi-identique à celle de la poudre initiale de matrice, diamètre compris entre 10  $\mu$ m et 120 $\mu$ m et diamètre moyen en masse de 65 $\mu$ m.  
- composition massique : 18% de prédnisolone et 82% d'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine,

- degré de complexation du principe actif : environ 90 %.

Exemple 2 :

Au moyen de l'installation ainsi décrite, on a générée une poudre de particules de complexe formée d'un anti-inflammatoire, l'ibuprofène, et d'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, par mise en contact sous agitation pendant 8 minutes de 10 g de principe actif et de 90 g de matrice en présence de dioxyde de carbone liquéfié à 6 Mpa et 20 °C.

10 On a ensuite vidangé l'installation et récupéré sur le filtre 12 une poudre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- répartition granulométrique : Quasi identique à celle de la poudre initiale de matrice, diamètre compris 15 entre 10  $\mu$ m et 120  $\mu$ m et diamètre moyen en masse de 65  $\mu$ m,

- composition massique : 9,8 % d'ibuprofène et 90,2 % d'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclomédextrine.

- degré de complexation du principe actif : environ 95 %.

20 Suivant l'invention on peut, préalablement à l'étape de récupération de la poudre, évacuer le fluide jusqu'à ce que la pression dans l'enceinte devienne égale à la pression atmosphérique.

Enfin, lors de l'étape de diffusion on pourra 25 soumettre les différents éléments en présence dans l'enceinte à une agitation.

REVENDICATIONS

1.- Procédé de fabrication de particules contenant au moins un principe actif, ces particules étant formées d'un ensemble de complexes moléculaires chacun constitué d'une molécule de principe actif insérée dans une molécule hôte caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à :

- mettre dans une enceinte (1) sous pression au moins un principe actif et une poudre de molécule hôte, ou un mélange de ceux-ci,
- introduire dans cette enceinte (1) un fluide, constitué d'un gaz liquéfié ou d'un fluide à pression supercritique, pendant une durée suffisante pour que le principe actif, diffuse au sein de la poudre de molécule hôte et qu'un complexe principe actif molécule hôte se forme,
- récupérer la poudre constituée du complexe principe actif molécule hôte.

2.- Procédé suivant la revendication 1 caractérisé en ce que, préalablement à l'étape de récupération de la poudre, on évacue le fluide jusqu'à ce que la pression dans l'enceinte (1) devienne égale à la pression atmosphérique.

3.- Procédé suivant la revendication 1 caractérisé en ce que l'on réalise l'étape de récupération en effectuant un soutirage simultané du gaz liquéfié, ou du liquide à pression supercritique, et de la poudre au moyen d'un port de récupération prévu dans le fond de l'enceinte (1), à travers des moyens de dépressurisation de celle-ci.

4.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on récupère la poudre

constituée de complexe principe actif molécule hôte par filtration du fluide sortant de l'enceinte (1).

5.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le fluide est constitué de dioxyde de carbone.

6.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le fluide est constitué de dioxyde de carbone additionné d'un solvant organique volatil de type hydrocarbure léger, alcool, ester, cétone, 10 éther ou halocarbone.

7.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la molécule hôte est constituée de cyclodextrine du type  $\alpha$ -cyclodextrine, ou  $\beta$ -cyclodextrine ou  $\gamma$ -cyclodextrine.

15 8.- Procédé suivant l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que la molécule hôte est constituée d'au moins une cyclodextrine modifiée du type méthyl- $\alpha$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrine, méthyl- $\beta$ -cyclodextrine, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, 20 carboxyméthyl- $\beta$ -cyclodextrine, acetyl- $\beta$ -cyclodextrine ou sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrine.

25 9.- Procédé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la molécule hôte est constituée d'au moins une cyclodextrine modifiée par greffage d'un groupement chimique.

10.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on choisit le principe actif parmi des composés d'intérêt pharmaceutique, cosmétologique, diététique ou phytosanitaire.

11.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'au moins un principe actif et au moins une molécule hôte sont intimement mélangés avant d'être introduits dans l'enceinte (1) sous 5 pression.

12.- Procédé suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que, lors de l'étape de diffusion, l'on soumet les différents éléments en présence dans l'enceinte (1) à une agitation.

1/2

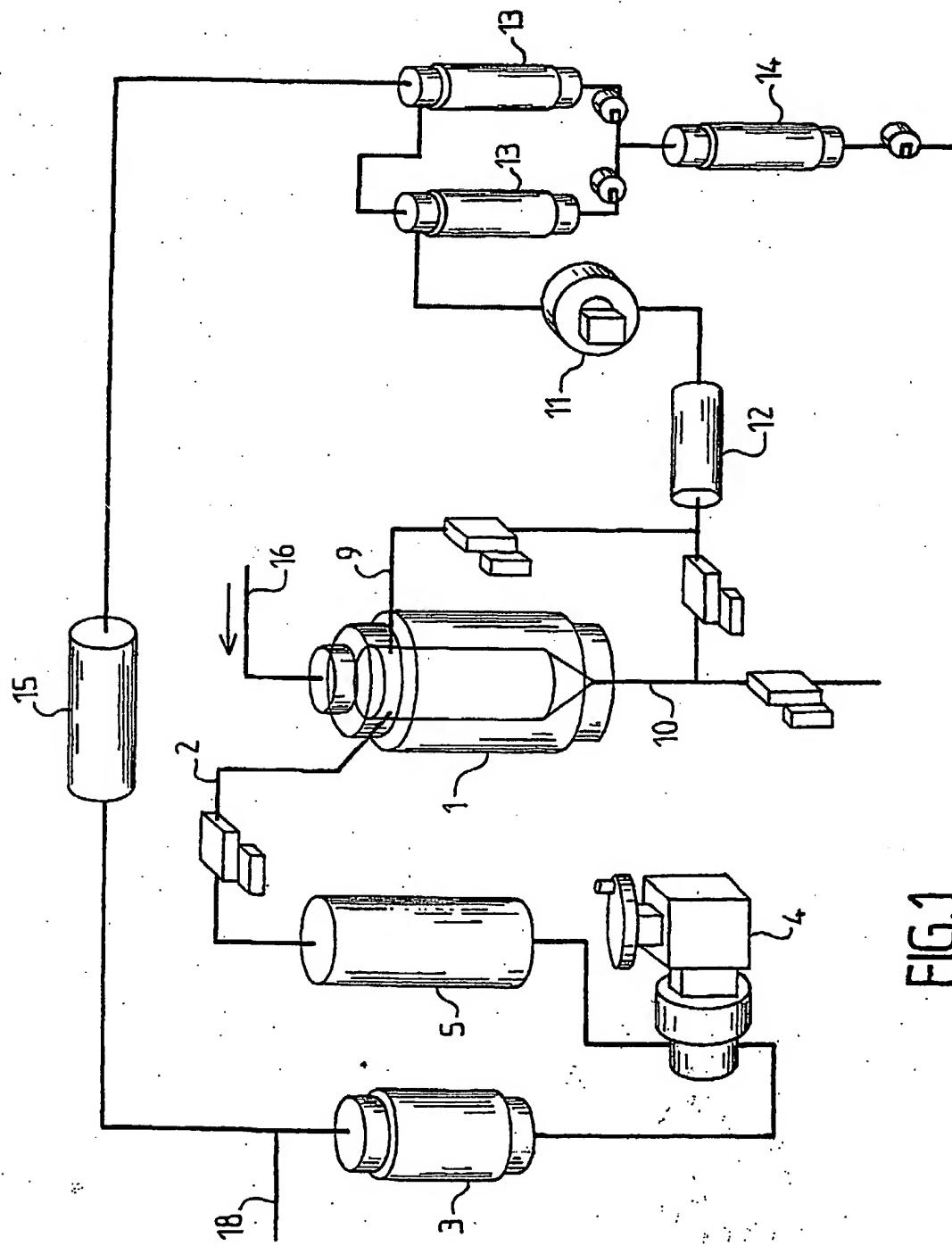


FIG.1

2/2

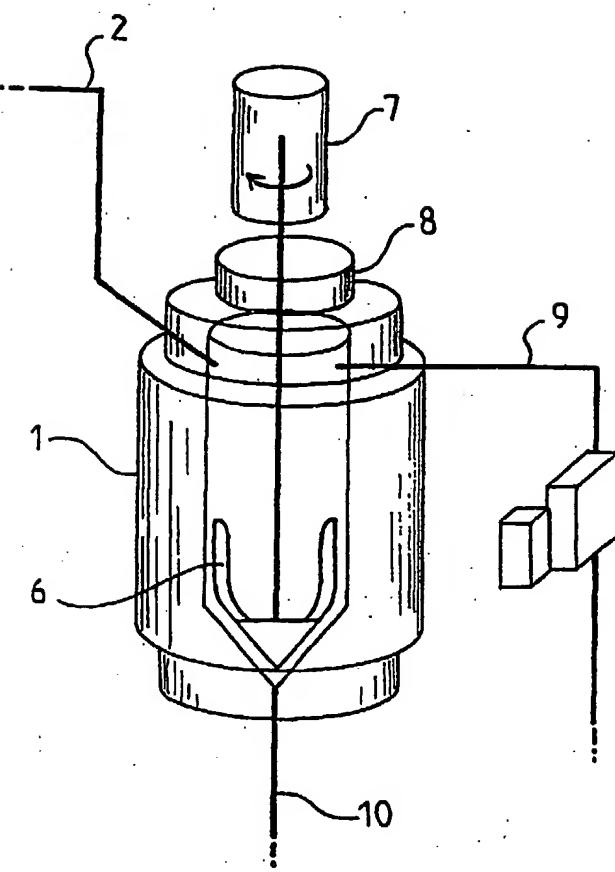


FIG. 2

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

In International Application No  
PCT/FR 02/00798

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, EPO-Internal, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 01221 A (HANNA MAZEN ;UNIV BRADFORD (GB); YORK PETER (GB)) 12 January 1995 (1995-01-12) cited in the application claims	1-12
X	US 5 700 482 A (VAN HOOGEVEST PETER ET AL) 23 December 1997 (1997-12-23) cited in the application claims	1
A	EP 0 255 331 A (SEITETSU KAGAKU CO LTD) 3 February 1988 (1988-02-03) claims	—/—

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search  15 July 2002	Date of mailing of the International search report  23/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax. (+31-70) 340-3018	Authorized officer  Berte, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 02/00798

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>KAMIHIRA M ET AL: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE"  JOURNAL OF FERMENTATION AND BIOENGINEERING, SOCIETY OF FERMENTATION TECHNOLOGY, JP, vol. 69, no. 6, 1990, pages 350-353, XP001020305  ISSN: 0922-338X  abstract; table 1</p>	1-12
X	<p>HEES VAN T ET AL: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF A PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND"  PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 16, no. 12, December 1999 (1999-12), pages 1864-1870, XP001020308  ISSN: 0724-8741  abstract; figure 2</p>	1-12
X	<p>HEES VAN T ET AL: "INCLUSION OF PIROXICAM INTO BETA-CYCLODEXTRIN BY MEANS OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: THERMAL, SPECTROSCOPIC AND PHYSICOCHEMICAL STUDIES"  JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, MASSON, PARIS, FR, vol. 55, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 30-31, XP001019795  ISSN: 0047-2166  abstract</p>	1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int'l Application No.  
PCT/FR 02/00798

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9501221	A	12-01-1995	AT 174530 T AU 677345 B2 AU 7007194 A CA 2166301 A1 DE 69415320 D1 DE 69415320 T2 DK 706421 T3 EP 0706421 A1 ES 2128564 T3 WO 9501221 A1 GR 3029612 T3 JP 8511987 T NZ 267697 A SG 47392 A1 US 5851453 A		15-01-1999 17-04-1997 24-01-1995 12-01-1995 28-01-1999 24-06-1999 23-08-1999 17-04-1996 16-05-1999 12-01-1995 30-06-1999 17-12-1996 26-05-1997 17-04-1998 22-12-1998
US 5700482	A	23-12-1997	AT 166573 T AU 676257 B2 AU 5788894 A CA 2119610 A1 DE 59406065 D1 EP 0616801 A1 FI 941317 A HU 67384 A2 IL 109070 A JP 6315624 A NO 941054 A NZ 260154 A PH 30470 A ZA 9402037 A		15-06-1998 06-03-1997 29-09-1994 25-09-1994 02-07-1998 28-09-1994 25-09-1994 28-04-1995 05-04-1998 15-11-1994 26-09-1994 28-08-1995 28-05-1997 26-09-1994
EP 0255331	A	03-02-1988	JP 63033341 A DE 3787596 D1 DE 3787596 T2 EP 0255331 A2 US 4968787 A		13-02-1988 04-11-1993 27-01-1994 03-02-1988 06-11-1990

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Date Internationale No  
PCT/FR 02/00798

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
C1B 7 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (C1B) ou à la fois selon la classification nationale et la C1B

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
C1B 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, EPO-Internal, PAJ**

**C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 95 01221 A (HANNA MAZEN ;UNIV BRADFORD (GB); YORK PETER (GB)) 12 janvier 1995 (1995-01-12) cité dans la demande revendications	1-12
X	US 5 700 482 A (VAN HOOGEVEST PETER ET AL) 23 décembre 1997 (1997-12-23) cité dans la demande revendications	1
A	EP 0 255 331 A (SEITETSU KAGAKU CO LTD) 3 février 1988 (1988-02-03) revendications	-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant éster un douce sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/07/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Berte, M

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Da      le Internationale No  
PCT/FR 02/00798

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>KAMIHIRA M ET AL: "FORMATION OF INCLUSION COMPLEXES BETWEEN CYCLODEXTRINS AND AROMATIC COMPOUNDS UNDER PRESSURIZED CARBON DIOXIDE"            JOURNAL OF FERMENTATION AND BIOENGINEERING, SOCIETY OF FERMENTATION TECHNOLOGY, JP,            vol. 69, no. 6, 1990, pages 350-353,            XP001020305            ISSN: 0922-338X            abrégé; tableau 1</p>	1-12
X	<p>HEES VAN T ET AL: "APPLICATION OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE FOR THE PREPARATION OF A PIROXICAM-BETA-CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUND"            PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US,            vol. 16, no. 12, décembre 1999 (1999-12),            pages 1864-1870, XP001020308            ISSN: 0724-8741            abrégé; figure 2</p>	1-12
X	<p>HEES VAN T ET AL: "INCLUSION OF PIROXICAM INTO BETA-CYCLODEXTRIN BY MEANS OF SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE: THERMAL, SPECTROSCOPIC AND PHYSICOCHEMICAL STUDIES"            JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE, MASSON, PARIS, FR,            vol. 55, no. 1, janvier 2000 (2000-01),            pages 30-31, XP001019795            ISSN: 0047-2166            abrégé</p>	1-12

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dé Internationale No  
PCT/FR 02/00798

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9501221	A 12-01-1995	AT 174530 T AU 677345 B2 AU 7007194 A CA 2166301 A1 DE 69415320 D1 DE 69415320 T2 DK 706421 T3 EP 0706421 A1 ES 2128564 T3 WO 9501221 A1 GR 3029612 T3 JP 8511987 T NZ 267697 A SG 47392 A1 US 5851453 A	15-01-1999 17-04-1997 24-01-1995 12-01-1995 28-01-1999 24-06-1999 23-08-1999 17-04-1996 16-05-1999 12-01-1995 30-06-1999 17-12-1996 26-05-1997 17-04-1998 22-12-1998
US 5700482	A 23-12-1997	AT 166573 T AU 676257 B2 AU 5788894 A CA 2119610 A1 DE 59406065 D1 EP 0616801 A1 FI 941317 A HU 67384 A2 IL 109070 A JP 6315624 A NO 941054 A NZ 260154 A PH 30470 A ZA 9402037 A	15-06-1998 06-03-1997 29-09-1994 25-09-1994 02-07-1998 28-09-1994 25-09-1994 28-04-1995 05-04-1998 15-11-1994 26-09-1994 28-08-1995 28-05-1997 26-09-1994
EP 0255331	A 03-02-1988	JP 63033341 A DE 3787596 D1 DE 3787596 T2 EP 0255331 A2 US 4968787 A	13-02-1988 04-11-1993 27-01-1994 03-02-1988 06-11-1990